



**Universidad del sureste**  
**Campus Comitán**  
**Licenciatura en Medicina Humana**

**Tema: Síndrome de Miller Dieker**

**Docente: Hugo Nájera Mijangos**

**Alumno: Iván Alonso López López**

**PASIÓN POR EDUCAR**

**Grado: Tercer semestre**  
**Grupo "B"**

**Materia: Genética Humana**

## Síndrome de Miller Dieker

### Características:

Se clasifica como un trastorno.

Causada por una deleción terminal en el cromosoma 17p

Se presenta lisencefalia causada por deleción 17p13.3

Monosomía 17p13.3

Es de herencia autosómica dominante.

La edad de aparición puede ser en la infancia o neonatal.

Pueden presentarse malformaciones congénitas.

Causa un severo retraso en el desarrollo.

Presencia de epilepsias y problemas alimenticios.

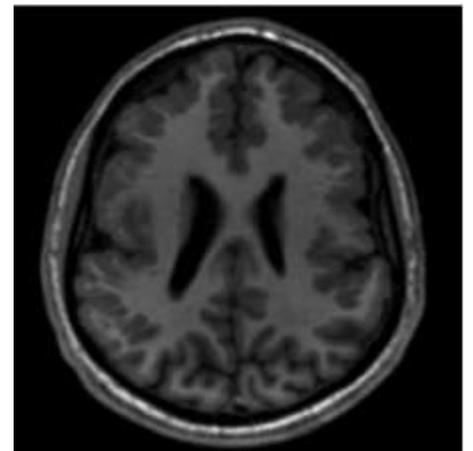
Agiria generalizada o paquigiria frontal.

Es una enfermedad congénita rara la cual es hereditaria del desarrollo del sistema nervioso central las cuales conducen a alteraciones neurológicas la cual durante su desarrollo el SNC sufre un proceso el cual se le denomina migración neuroblastica la cual estará conformada por malformaciones de la corteza cerebral y en la cual va a predominar la lisencefalia la cual aparecerá en el tercer o cuarto mes de gestación y se caracteriza por que habrá ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral y esta afectara por completo al encéfalo, incluido el cerebelo, y estas pueden presentar diferentes grados de afección los cuales van desde la agiria la cual es la ausencia de circunvoluciones en el cerebro o paquigiria que son pocos surcos con circunvoluciones de gran tamaño y estas van a producir retraso mental parálisis cerebral infantil, microcefalia, convulsiones, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas (ausencia o suspensión temporal de la respiración) y suele reducir la esperanza de vida.



Agiria

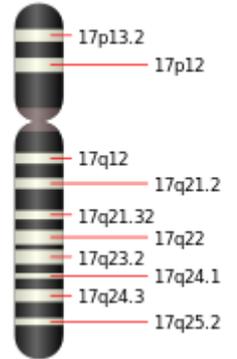
Paquigiria



## Diagnóstico de laboratorio

### Cariotipo:

Se obtiene mediante una muestra ya sea de sangre o hisopado bucal, especialmente en la mejilla para poder obtener la muestra de ADN y poder obtener el cariotipo el cual nos permitirá observar las deleciones en el cromosoma 17 en la región 17p13.2



### Estudios de diagnóstico por imagen:

Se hará mediante un escáner y una resonancia nuclear magnética para así poder confirmar las malformaciones cerebrales que se presentan, así como también los rasgos faciales son necesarios para poder hacer el diagnóstico.

### Estudio citogenético:

Es un estudio a nivel de la célula de los caracteres particulares de la herencia, principalmente de los cromosomas y los genes, el cual va a permitirnos hacer el diagnóstico en mitad de los casos y diagnóstico puede realizarse mediante una biopsia ya sea corial o de amniocentesis.

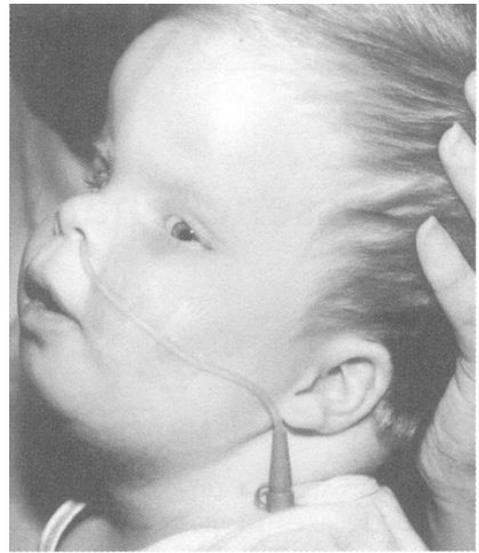
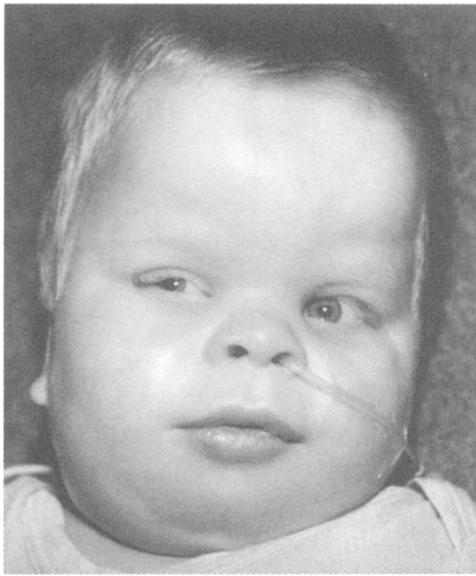


Las deleciones visibles y submicroscópicas en 17p13.3 que incluyen al gen LIS1 se presentan en prácticamente el 100% de los pacientes.

## Tratamiento

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, y solamente existe tratamiento sintomático, el cual va a constar en evitar las complicaciones en la alimentación y la deglución, ya que habrá un pobre estado nutricional o neumonías por aspiración, se puede hacer uso de tubos nasogástricos y gastrostomías las cuales van a ser una solución a más largo plazo, así como también se deberá mantener un buen control de las crisis epilépticas.

El síndrome de Miller Dieker tiene mal pronóstico y la muerte suele producirse durante la infancia.



## Artículo

### **Características clínicas.**

La lisencefalia/heterotopía de banda subcortical (SBH) relacionada con PAFAH1B1 comprende un espectro de gravedad. Los recién nacidos afectados suelen tener hipotonía de leve a moderada, dificultades para alimentarse y poco control de la cabeza. Durante los primeros años, el examen neurológico generalmente demuestra seguimiento visual y respuesta a los sonidos deficientes, hipotonía axial y espasticidad distal leve que puede pasar con el tiempo a una espasticidad más grave. Las convulsiones ocurren en más del 90% de las personas con lisencefalia y, a menudo, incluyen espasmos infantiles. Las convulsiones a menudo son resistentes a los medicamentos, pero incluso con un buen control de las convulsiones, el mejor nivel de desarrollo alcanzado (excluyendo a los pocos individuos con lisencefalia parcial) es el equivalente a una edad de entre tres y cinco meses. En individuos con lisencefalia/SBH relacionada con PAFAH1B1, el retraso en el desarrollo varía de leve a grave. Otros hallazgos en la lisencefalia/SBH relacionada con PAFAH1B1 incluyen problemas de alimentación y aspiración (lo que puede resultar en la necesidad de colocar una sonda de gastrostomía), microcefalia progresiva y regresión del desarrollo ocasional.

### **Diagnóstico/prueba.**

El diagnóstico de lisencefalia/SBH relacionado con PAFAH1B1 se establece en un probando con una variante patógena heterocigota en PAFAH1B1 identificada mediante pruebas de genética molecular.

### **Administración.**

Tratamiento de las manifestaciones: tratamiento estándar con medicamentos anticonvulsivos según el tipo y la frecuencia específicos de las convulsiones; la politerapia con ácido valproico y lamotrigina parece más eficaz para reducir las convulsiones farmacorresistentes; colocación de una sonda de gastrostomía para aquellos con retraso del crecimiento, disfagia y/o neumonía por aspiración recurrente; tratamiento con ablandadores de heces, procinéticos, agentes osmóticos o laxantes para

el estreñimiento; tratamiento estándar para retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual, espasticidad, discapacidad visual y pérdida auditiva.

Vigilancia: En cada visita: medir los parámetros de crecimiento y evaluar el estado nutricional y la seguridad de la ingesta oral; monitorear signos y síntomas de estreñimiento, aspiración e insuficiencia respiratoria; vigilar a las personas con convulsiones según esté clínicamente indicado; evaluar nuevas manifestaciones, como episodios inusuales o regresión del desarrollo; evaluación del progreso del desarrollo y necesidades educativas; Evaluación de la movilidad y habilidades de autoayuda. Anualmente o según indicación clínica: evaluaciones oftalmológicas y audiológicas.

## **Asesoramiento genético.**

Las personas diagnosticadas con lisencefalia/SBH aislado relacionado con PFAH1B1 suelen tener el trastorno como resultado de una alteración genética de novo (una variante patógena intragénica de PFAH1B1 o, en raras ocasiones, un reordenamiento cromosómico que interrumpe PFAH1B1). En familias raras, un individuo con lisencefalia/SBH relacionado con PFAH1B1 tiene el trastorno como resultado de la herencia autosómica dominante de una variante patogénica de PFAH1B1 de uno de los padres. Si la variante patógena PFAH1B1 intragénica identificada en el probando no se identifica en ninguno de los padres, el riesgo de recurrencia para un embarazo futuro es ligeramente mayor que el de la población general debido a la posibilidad de mosaicismo de línea germinal en los padres. Si se sabe que uno de los padres de un probando tiene la variante patógena PFAH1B1 intragénica o una translocación equilibrada que interrumpe PFAH1B1, el riesgo de recurrencia es del 50 % con cada embarazo futuro. Una vez que se ha identificado la alteración genética causante en el probando, se pueden ofrecer pruebas prenatales a los padres de un niño afectado debido al riesgo de recurrencia asociado con la posibilidad de mosaicismo parental o un reordenamiento cromosómico equilibrado.

## **Hallazgos sugerentes**

Se debe sospechar lisencefalia/SBH relacionada con PFAH1B1 en personas con los siguientes hallazgos clínicos y de resonancia magnética.

## **Características clínicas (no específicas):**

hipotonía generalizada.

Arqueamiento anómalo (opistótono) en lactantes en transición a parálisis cerebral espástica bilateral en personas mayores.

Discapacidad visual central.

Retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, retraso psicomotor, retraso en el habla y el lenguaje.

Dificultades de comportamiento.

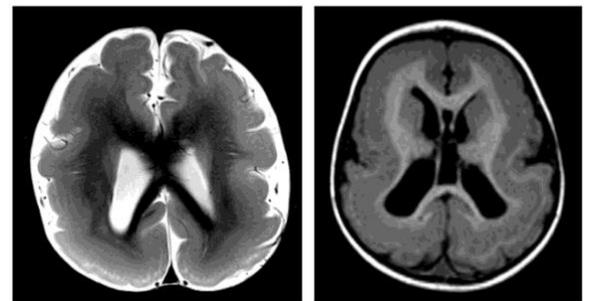
Epilepsia que va desde espasmos infantiles hasta epilepsia grave resistente a los medicamentos.

Rasgos dismórficos inespecíficos (ver Descripción clínica).

Nota: las características dismórficas son raras en individuos con variantes patogénicas intragénicas o deleciones intragénicas de PFAH1B1 y se observan más comúnmente en aquellos con deleciones más grandes que incluyen PFAH1B1 y genes adyacentes (ver Trastornos relacionados genéticamente).

## **Hallazgos de resonancia magnética (específicos)**

Panel izquierdo: imagen de resonancia magnética ponderada en T2 axial que ilustra agiria-paquigiria difusa con gradiente de posterior a anterior (p>a). Panel derecho: imagen de resonancia magnética axial ponderada en T1 que ilustra una heterotopía de banda subcortical difusa con de atrás a anterior.



Lisencefalia, caracterizada por giros cerebrales ausentes o anormalmente anchos con una corteza cerebral anormalmente gruesa (10-20 mm; normal: 3-4 mm).

Heterotopía de banda subcortical, caracterizada por una banda subcortical simétrica o asimétrica de sustancia gris heterotópica restringida a los lóbulos parietal y occipital con un gradiente de posterior a anterior.

## Estableciendo el Diagnóstico

El diagnóstico de lisencefalia/SBH relacionado con PFAFH1B1 se establece en un probando con una variante patogénica heterocigota (o probablemente patogénica) en PFAFH1B1 identificada mediante pruebas genéticas moleculares (consulte la Tabla 1).

Nota: Según las pautas de interpretación de variantes de ACMG, los términos "variantes patogénicas" y "variantes patogénicas probables" son sinónimos en un entorno clínico, lo que significa que ambos se consideran diagnósticos y ambos pueden usarse para la toma de decisiones clínicas. Se entiende que la referencia a "variantes patogénicas" en esta sección incluye cualquier variante patogénica probable.

Las pruebas genéticas moleculares en un niño con retraso en el desarrollo o en una persona mayor con discapacidad intelectual generalmente comienzan con un análisis de micromatrices cromosómicas (CMA).

El análisis de micromatrices cromosómicas (CMA) utiliza matrices de oligonucleótidos o SNP para detectar deleciones/duplicaciones grandes en todo el genoma (incluido PFAFH1B1) que no se pueden detectar mediante el análisis de secuencias.

Si la CMA no es diagnóstica, los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes (pruebas de un solo gen y panel de múltiples genes) y pruebas genómicas integrales (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma) según el fenotipo.

Las pruebas dirigidas a genes requieren la sospecha clínica de una causa genética particular, según el fenotipo clínico y de imagen. Esto también implica que el médico está familiarizado con trastornos raros como la lisencefalia/SBH. Por el contrario, las pruebas genómicas se pueden utilizar cuando los hallazgos clínicos son inespecíficos, ya que esto no requiere una sospecha preliminar de una causa genética definida. Debido a que el fenotipo de lisencefalia/SBH es amplio, es probable que las personas con los hallazgos característicos de la resonancia magnética descritos en Hallazgos sugestivos sean diagnosticados mediante pruebas dirigidas a genes (ver Opción 1), mientras que aquellos con un fenotipo indistinguible de muchos otros trastornos hereditarios con lisencefalia y /o la encefalopatía epiléptica es más probable que se diagnostique mediante pruebas genómicas.

## Tratamiento de Manifestaciones

Los padres parecen estar mejor capacitados para lidiar con este grave trastorno cuando se proporciona información precisa sobre el pronóstico lo antes posible después de que se reconoce el diagnóstico. Para aquellos con lisencefalia severa, generalmente es apropiado discutir las limitaciones de la atención, como las órdenes de "no resucitar", en caso de enfermedades graves.

Problemas de manejo de retrasos en el desarrollo/discapacidad intelectual

La siguiente información representa recomendaciones de manejo típicas para personas con retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual en los Estados Unidos; Las recomendaciones estándar pueden variar de un país a otro.

Edades 0-3 años. Se recomienda la derivación a un programa de intervención temprana para acceder a terapia ocupacional, física, del habla y de alimentación, así como a educadores especiales infantiles y especialistas en discapacidad sensorial. En los EE. UU., la intervención temprana es un programa financiado por el gobierno federal disponible en todos los estados que brinda servicios en el hogar para satisfacer las necesidades de terapia individual.

Edades 3-5 años. En los EE. UU., se recomienda el desarrollo preescolar a través del distrito escolar público local. Antes de la colocación, se realiza una evaluación para determinar los servicios y terapias necesarios y se desarrolla un plan de educación individualizado (IEP) para aquellos que califican según el retraso motor, del lenguaje, social o cognitivo establecido. El programa de intervención temprana generalmente ayuda con esta transición. El preescolar de desarrollo se basa en el centro; para los niños demasiado inestables desde el punto de vista médico para asistir, se brindan servicios en el hogar.

## Resumen

Para empezar a hablar sobre este tema el cual es el síndrome de Miller Dieker primero debemos de saber que es este síndrome, como bien lo hemos visto anteriormente el síndrome de Miller Dieker es un trastorno el cual afecta al sistema nervioso central y por lo tanto afecta neurológicamente al bebe, así como también al niño, el cual va a afectar severamente su desarrollo ya que en el desarrollo del sistema nervioso central este sufre un procedimiento al cual se le denomina migración neuroblastica y estará conformada por malformaciones de la corteza cerebral en la cual será de predominio la lisencefalia y esta aparecerá en el tercer o cuarto mes de gestación, como bien sabemos el síndrome de Miller Dieker es una variante de la lisencefalia lo cual quiere decir que estará siempre acompañada de esta misma y principalmente se va a caracterizar porque habrá una ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral lo cual va a afectar completamente al encéfalo e ira también incluido el cerebelo, ya que estará afectado el encéfalo pues se verán comprometidas importantes acciones como por ejemplo controlar sus pensamientos al igual que la memoria, las emociones, el tacto, las destrezas motrices, la visión, la respiración, la temperatura, el apetito y todo aquel proceso que regule el cuerpo, al igual que el cerebelo es una región importante ya que esta es la que nos ayudara a controlar el equilibrio para caminar, estar parado y otras funciones motoras complejas.

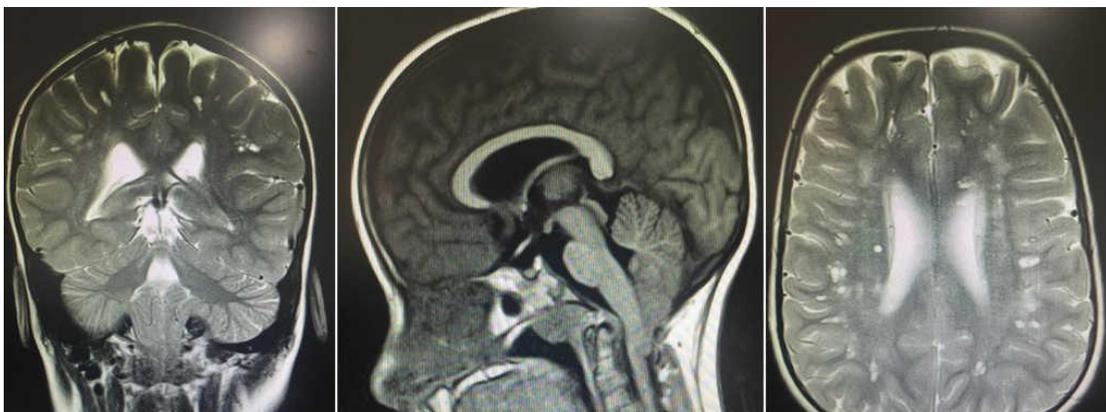
Estas afectaciones podrán presentarse en diferentes grados de afección en los cuales va a presentarse agiria la cual es un padecimiento en el cual hay ausencia de circunvoluciones en el cerebro, así como también podrá haber paquigira la cual es un padecimiento en el cual habrán pocos surcos cerebrales y estará acompañado de circunvoluciones de gran tamaño, estos padecimientos causaran retraso mental, parálisis cerebral infantil, microcefalia, convulsiones, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas que como bien sabemos estas son la ausencia o suspensión temporal de la respiración, y estas afecciones por lo regular y más comúnmente van a reducir la esperanza de vida ya sea del bebé o del niño ya que como hemos mencionado antes, estos tendrán muchos padecimientos los cuales les impidan

tener una vida normal, hasta cierto punto puede ser incompatible con la vida ya que las personas que padezcan de este trastorno pues no podrán hacer las cosas por si mismo y necesitaran también de una oxigenación constante para poder mantenerse con vida, así como también el consumo de alimentos mediante sondas por las cuales puedan administrales sus alimentos.

Este síndrome se da debido a una deleción en el cromosoma 17 en el brazo corto en la región 17p13.2 y esta será la que le dará origen a este síndrome.

Para poder obtener un diagnóstico sobre este síndrome pueden hacerse distintas pruebas de laboratorio, una de ellas es el cariotipo, en el cual podrá observarse la deleción en el cromosoma y así poder dar un diagnóstico, así como también podrá utilizarse una prueba por imagen en la cual va a consistir de una prueba mediante un escáner y una resonancia nuclear la cual servirá para poder identificar las anomalías cerebrales que se presentan y al igual que los rasgos faciales serán de mucha importancia para tener un diagnóstico, otra prueba que puede utilizarse para poder detectar este síndrome será un estudio citogenético el cual es un estudio a nivel de la célula de los caracteres de la herencia los cuales principalmente son los cromosomas y los genes y en la mayoría de los casos esta prueba servirá para poder obtener un diagnostico y esta se tomara mediante una biopsia ya sea corial o de amniocentesis.

Como tal para este trastorno no hay un tratamiento para curar el síndrome, solo hay tratamiento sintomático el cual, pues constará de controlar los distintos padecimientos que el paciente tenga, ya sea controlar su estado nutricional, ya que habrá una falta de apetito, así como también controlar las epilepsias, controlar las apneas, regular la temperatura etc.



# Bibliografía

INSERM US14 -- TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. (s/f). *Orphanet: Síndrome de Miller Dieker*. Orpha.net. Recuperado el 8 de diciembre de 2022, de [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=531](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=531).

Iglesias Escalera, G., Carrasco Marina, M. L., Martín Del Valle, F., Martínez Guardia, N., Rodríguez, L., & Martínez-Fernández, M. L. (2009). Síndrome de Miller-Dieker. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 70(3), 304–306.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.11.003>

*Síndrome de Miller Dieker*. (s/f). Sindromedewest.org. Recuperado el 8 de diciembre de 2022, de <http://www.sindromedewest.org/la-enfermedad-sp-1232583577/otros-sindromes-sp-259603111/100-sindrome-de-miller-dieker>.

Brock, S., Dobyns, W. B., & Jansen, A. (2021). PFAH1B1-Related Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. En *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle.